GLUCOSETOLERANZ UND HORMONPROFIL BEI GESUNDEN FRAUEN WÄHREND UND NACH DER SCHWANGERSCHAFT

Günter O. Lange

1981

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK INNENSTADT DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN
DIREKTOR : PROFESSOR DR. E.BUCHBORN

GLUCOSETOLERANZ UND HORMONPROFIL BEI GESUNDEN FRAUEN WÄHREND UND NACH DER SCHWANGERSCHAFT

INAUGURAL - DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN
AN DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON

GÜNTER O. LANGE
AUS MÜNCHEN

1980

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter:	Priv.Doz.Dr. R.Landgraf
Mitberichterstatter:	Prof.Dr. E.Buchborn
Dekan:	Prof.Dr. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Mai 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DIESE ARBEIT IST MEINEN ELTERN GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	
1.1.	Diabetes mellitus in der Schwangerschaft	1
1.2.	Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels und des Hormonhaushaltes in der Schwangerschaft	3
1.3.	Zielsetzung dieser Arbeit	4
2.	METHODEN	
2.1.	Oraler Glucosetoleranztest (OGTT)	6
2.2.	Glucosebestimmung	7
2.3.	Radioimmunoassay für Insulin	7
2.4.	Radioimmunoassay für Glukagon	8
2.5.	Radioimmunoassay für humanes Thyreotropin (TSH)	8
2.6.	Radioimmunoassay für Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3)	9
2.7.	Radioimmunoassay für Thyroxin-bindendes Globulin (TBG)	9
2.8.	Radioimmunoassay für Cortisol	10
2.9.	Radioimmunoassay für Corticosteroid-bindendes Globulin (CBG)	10
2.10.	Radioimmunoassay für humanes Prolactin (hPRL)	10
2.11.	Radioimmunoassay für humanes Wachstumshormon (hGH)	11

		Seite
2.12.	Radioimmunoassay für humanes Plazental-Laktogen (hPL)	11
2.13.	Radioimmunoassay für unkonjugiertes Östriol (E_3)	12
2.14.	Statistische Auswertung	12
3.	ERGEBNISSE	
3.1.	Beschreibung der Patienten	13
3.1.1.	Schwangere Patientinnen	13
3.1.1.1.	Kollektiv K_1	13
3.1.1.2.	Kollektiv K_{1a}	14
3.1.2.	Patientinnen nach der Entbindung (Kollektiv K_2)	15
3.2.	Ergebnisse der beiden oralen Glucosetoleranztests	16
3.2.1.	Blutglucosespiegel	16
3.2.2.	Seruminsulinspiegel	17
3.2.3.	Glucosetoleranz	20
3.2.4.	Insulinogener Index	20
3.2.5.	Glukagon und molarer Insulin/Glukagon-Quotient	21
3.2.6.	Beta-Zell-Ansprechbarkeit	23
3.2.7.	Periphere Insulinaktivität	24
3.2.8.	Glucosetoleranz-Index	24
3.2.9.	Thyreotropin	25
3.2.10.	Thyroxin	27
3.2.11.	Trijodthyronin	27

		Seite
3.2.12.	Thyroxin-bindendes Globulin	27
3.2.13.	T_4/TBG-Quotient und T_3/TBG-Quotient	28
3.2.14.	Cortisol	29
3.2.15.	Cortisol-bindendes Globulin	29
3.2.16.	Cortisol/CBG-Quotient	29
3.2.17.	Prolactin	31
3.2.18.	Wachstumshormon	31
3.2.19.	Humanes Plazentares-Lactogen (hPL)	33
3.2.20.	Unkonjugiertes Östriol (E_3)	33
4.	DISKUSSION	
4.1.	Glucosetoleranz und Insulinsekretion in der Schwangerschaft	34
4.2.	Hormonelle Beeinflussung der Glucosetoleranz und Insulinsekretion in der Schwangerschaft	37
4.2.1.	Glukagon	37
4.2.2.	Thyreotropin, Thyroxin und Trijodthyronin	38
4.2.3.	Cortisol	39
4.2.4.	Prolactin	40
4.2.5.	Wachstumshormon	40
4.2.6.	Humanes Plazentares-Lactogen	42
4.2.7.	Östriol	43
5.	ZUSAMMENFASSUNG	45
6.	LITERATURVERZEICHNIS	47

1. EINLEITUNG

1.1. DIABETES MELLITUS IN DER SCHWANGERSCHAFT

Vor der Entdeckung des Insulins war die Schwangerschaft einer Diabetikerin extrem selten. So stammt die erste Mitteilung über eine Gravidität bei Diabetes mellitus von BENNEWITZ (10) aus dem Jahre 1824, und der Diabetologe NAUNYN (79) beobachtete nur eine einzige Schwangerschaft bei einer Diabetikerin. Die Ursache für diese Rarität lag in der sehr geringen Fruchtbarkeit der Diabetikerinnen. Während in der Vorinsulinära die Fertilität der Frauen mit Diabetes mellitus bei etwa 2% lag, entspricht sie heute bei guter Stoffwechselführung weitgehend derjenigen stoffwechselgesunder Frauen (20, 114).

Aber auch heute noch ist bei guter Stoffwechseleinstellung die Schwangerschaft einer Diabetikerin im Vergleich mit der einer stoffwechselgesunden Frau mit größeren Risikofaktoren für das Kind behaftet. Dies wird deutlich an der höheren perinatalen Mortalität von Kindern diabetischer Mütter (19, 51, 91). In der Münchener Perinatal-Studie wird sie mit 4,61% angegeben, während die allgemeine perinatale Mortalität 1,57% beträgt (99).

Diese hohe Sterblichkeitsrate ist vor allem durch Schwangerschaftskomplikationen bedingt, die bei Diabetikerinnen häufig

vorkommen. Dazu zählen vor allem Veränderungen der Plazenta wie Ödeme, fibrinoide Degenerationen und größeres Gewicht und die daraus folgende eingeschränkte Funktion (30, 46, 47). Aber auch das Hydramnion spielt als Komplikation in einer Schwangerschaft einer Diabetikerin eine große Rolle. Es entsteht durch Gleichgewichtsstörungen zwischen der Fruchtwasserproduktion und -resorption über die Eihäute und dem Feten und kann jederzeit zu einem vorzeitigen Blasensprung führen oder eine Entstehung einer EPH-Gestose begünstigen (21, 55, 78). Als weitere Ursachen, die die perinatale Mortalität erhöhen, sind die Harnwegsinfekte zu nennen, die deshalb von PETERSEN (84) in die PBSP-Gruppe ("prognostically bad signs in pregnancy") aufgenommen wurden. Bei graviden Diabetikerinnen ist die Häufigkeit von Pyelonephritiden auf das zwei- bis fünffache gegenüber stoffwechselgesunden Schwangeren erhöht.

Während für den präpartalen Tod eines Kindes einer diabetischen Mutter in erster Linie die beschriebenen mütterlichen Ursachen in Betracht kommen, hängen die postnatalen Todesursachen vor allem mit der Unreife des zu früh geborenen Kindes zusammen. So tritt bei Neugeborenen diabetischer Mütter das idiopathische Atemnotsyndrom gehäuft auf, dessen Ätiologie noch weithin unklar ist (23, 91). Hinzu kommen Mißbildungen des Neugeborenen, die etwa dreimal häufiger sind als bei Kindern von stoffwechselgesunden Müttern (83,91). Überdurchschnittlich oft treten Herzfehler auf, die häufig

für den Tod von Neugeborenen diabetischer Mütter verantwortlich sind (91, 95). Auch findet man öfter Skelettanomalien. Typisch für die Kinder diabetischer Mütter ist das "kaudale Regressionssyndrom", das durch Hypo- oder Agenesien im Bereich der unteren Körperhälfte charakterisiert ist (1, 85).

Außerdem ist mit Stoffwechselstörungen zu rechnen, die das Leben des Neugeborenen gefährden können. Dabei spielen vor allem die Hypoglykämie, die Hypokalziämie und Hyperbilirubinämie eine Rolle (2, 36, 53, 66, 87, 91, 115). Ursache für die hypoglykämischen Krisen ist eine funktionelle Hyperinsulinämie, die durch ein verändertes Inselorgan des Neugeborenen diabetischer Mütter bedingt ist. Es wurden eine Hypertrophie und Hyperplasie sowie Kernveränderungen der beta-Zellen und eine verstärkte Vaskularisierung der Inseln beobachtet (17, 25). Ursachen für das häufige Auftreten von erhöhten Bilirubin- und erniedrigten Calciumwerten im Serum von Neugeborenen diabetischer Mütter konnten bisher nicht ermittelt werden (91).

1.2. VERÄNDERUNGEN DES KOHLENHYDRATSTOFFWECHSELS UND DES HORMONHAUSHALTES IN DER SCHWANGERSCHAFT

Die meisten Autoren, die den Kohlenhydratstoffwechsel in der Schwangerschaft untersucht haben, fanden, daß die Glucosetoleranz erniedrigt ist (3, 67, 82, 110). Mit fortschreitendem Gestationsalter steigen die gemessenen Blutglucosespiegel

während einer Glucosebelastung immer höher. Im Gegensatz dazu ist der basale Glucosespiegel während der ganzen Schwangerschaft erniedrigt (13, 61, 67, 110). Sowohl die basalen Insulinspiegel als auch die glucosestimulierte Insulinsekretion sind mit zunehmender Schwangerschaftsdauer erhöht (13, 37, 61, 67, 107, 110). KÜHL (60) konnte zeigen, daß bei stoffwechselgesunden Schwangeren das Maximum der Insulinsekretion größer ist und früher auftritt als in der nichtschwangeren Kontrollgruppe.

Als Ursache für die Verschlechterung der Glucosetoleranz trotz Hyperinsulinämie wird eine Zunahme der peripheren Insulinresistenz angenommen (13, 60), für die der veränderte Hormonhaushalt in der Schwangerschaft verantwortlich sein soll. Prolactin (121), Östrogene (35), hPL (102), Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 (44, 50, 77) und Cortisol (24, 86, 99, 107) sind im Serum bei Schwangeren deutlich erhöht, während die basalen Serumwerte von Glukagon (18), Wachstumshormon (96) und TSH (45, 59) nicht verändert sind.

1.3. ZIELSETZUNG DIESER ARBEIT

Es sollte untersucht werden, ob die in der Schwangerschaft beobachtete Verminderung der Glucosetoleranz mit Änderungen des hormonalen Spectrums in der Gravidität korreliert. Zu diesem Zweck wurden orale Glucosebelastungsteste bei Frauen im dritten Trimenon einer Gravidität und nach der Geburt durch-

geführt und das Blutglucose- und Seruminsulinverhalten gemessen. Außerdem wurden die basalen Serumspiegel von Östriol und hPL im dritten Trimenon der Gravidität und von Glukagon, hGH, hPRL, TSH, T_3, T_4, TBG, Cortisol und CBG während und nach der Schwangerschaft bestimmt.

2. METHODEN

2.1. ORALER GLUCOSETOLERANZTEST (OGTT)

Der orale Glucosetoleranztest ist der einfachste und am besten standardisierteste Provokationstest zur Überprüfung des Glucosestoffwechsels (28). Der große Vorteil dieser Methode gegenüber dem auch heute noch häufig angewandten intravenösen Glucosetoleranztest besteht darin, daß der physiologische Weg der Nahrungszufuhr beschritten wird und damit auch die für die Aufrechterhaltung der Glucosehomeostase wichtigen Faktoren wie zum Beispiel intestinale Absorption und gastrointestinale Hormone (entero-insuläre Achse) geprüft werden.

Der Test wurde mit dem Oligosaccharid-Gemisch der Firma Boehringer (Dextro-OGT^{R}) durchgeführt. 400 ml dieses Gemisches entsprechen nach enzymatischer Spaltung im Verdauungstrakt genau einer Menge von 100 g wasserfreier Glucose. Man weicht heute gerne auf diesen geschmacklich angenehmen "Stärkesirup" aus, da der penetrant süße Geschmack der konzentrierten Glucoselösungen bei einigen Probanden Übelkeit und Erbrechen hervorruft. Die Blutglucosekonzentrationen bei Belastungen mit Dextro-OGT^{R} zeigen keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den Belastungen mit freier Glucose (27).

Die Blutabnahmen erfolgten alle morgens zwischen 8 und 9 Uhr an über Nacht gefasteten Patienten. In den 3 Tagen vor dem

Test nahmen die Patienten, die nach entsprechender Aufklärung schriftlich ihr Einverständnis für die Untersuchung abgaben, eine kohlenhydratreiche Mischkost zu sich. Venöses Blut (jeweils 10 ml) wurde kurz vor und 30, 60, 120 und 180 Minuten nach der Kohlenhydratzufuhr am sitzenden Patienten aus einer Cubitalvene abgenommen. Davon wurden 50 µl Blut für die Glucosebestimmung in ein Eppendorf-Gefäß, das 500 µl Perchlorsäure enthielt, pipettiert. Der Rest wurde in einem eisgekühlten Glasröhrchen aufgefangen, das 0,1 ml einer 12%igen EDTA-Lösung und 1 ml Trasylol (1000 KIE/ml) enthielt. Die Blutproben wurden sofort nach der jeweiligen Abnahme bei -4°C zentrifugiert, das Plasma abpipettiert und bis zur Bestimmung der einzelnen Hormone bei -20°C eingefroren.

2.2. GLUCOSEBESTIMMUNG

Die Blutglucosebestimmung erfolgte nach der spezifischen Hexokinasemethode (29, 97).

2.3. RADIOIMMUNOASSAY FÜR INSULIN

Die Insulinbestimmung erfolgte nach dem Prinzip der von HALES und RANDLE (43) 1963 angegebenen Doppelantikörpermethode. Als Standard wurde Human-Insulin der Firma Wellcome Research Laboratories, verwendet. Die damit erstellte Eichkurve umfaßte 7 Werte zwischen 0 und 200 µU/ml und diente zur Errechnung der Insulinkonzentration.

Als Doppelantikörper wurde das "Insulin-Binding-Reagent" eben-

falls von der Firma Wellcome verwendet. Der erste Antikörper gegen humanes Insulin ist von Meerschweinchen, der zweite gegen Meerschweinchenglobulin von Kaninchen. Bei dem Tracer handelte es sich um ein hochgereinigtes mit ^{125}J markiertes Rinderinsulin der Firma Behring-Werke AG, Marburg. Zur Trennung von freiem und antikörpergebundenem Insulin wurde die semi-automatische Mikrofiltrationsmethode über Zelluloseacetatfilter verwendet (14). Die Radioaktivität des gebundenen Tracers wurde im Gamma-Guard, einem Gammazähler der Firma Tracer Lab, Köln, gezählt, und die Zählraten auf Lochstreifen ausgedruckt. Die Berechnung der Insulinkonzentration aus den Zählraten erfolgte mit Hilfe der Spline-Approximation nach MARSCHNER et al. (72) unter Verwendung des Siemens Computers Typ 404/3.

2.4. RADIOIMMUNOASSAY FÜR GLUKAGON

Die Bestimmung des Glukagon erfolgte nach einer modifizierten Methode, wie sie von UNGER et al. (118) angegeben wurde. Es wurde der RIA-Kit für Glukagon der Firma Serono, Freiburg, verwendet, der unter anderem ein ^{125}J-Glukagon und Glukagon-Antikörper vom Kaninchen enthielt. Die Trennung von freiem und antikörpergebundenem Glukagon erfolgte durch Fällung mit 20%igem Polyäthylenglykol und anschließendem Zentrifugieren.

2.5. RADIOIMMUNOASSAY FÜR HUMANES THYREOTROPIN (TSH)

Die Bestimmung des TSH erfolgte nach der von ERHARDT et al. angegebenen Methode (24).

Es handelt sich um eine Doppelantikörpermethode, wobei der Tracer ein mit ^{125}J markiertes TSH war. Die Trennung des freien von antikörpergebundenen TSH erfolgte durch Zentrifugieren und Absaugen mit einer 25 Kanal-Mikropumpe (Ismatec, Zürich).

2.6. RADIOIMMUNOASSAY FÜR THYROXIN (T_4) UND TRIJODTHYRONIN (T_3)

Bis vor kurzem war die Bestimmung des Thyroxins und Trijodthyronins ohne aufwendige Methoden wie die Säulenchromatographie nicht möglich (49), da mehr als 99% der Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 an spezifische Transportproteine, insbesondere an das Thyroxin-bindende Globulin, gebunden sind. Jetzt gibt es Doppelantikörpermethoden (31), die es erlauben, die Schilddrüsenhormone ohne diesen Aufwand radioimmunologisch zu bestimmen. Bei der Messung des T_4 werden die Eiweiße mit HCl denaturiert, so daß das gebundene T_4 frei wird und somit bestimmt werden kann. Bei der Messung des T_3 wird mit NaOH denaturiert. Als Tracer fungiert ein mit ^{125}J markiertes T_3 bzw. T_4.

2.7. RADIOIMMUNOASSAY FÜR THYROXIN-BINDENDES GLOBULIN (TBG)

Die Bestimmung des Thyroxin-bindenden Globulins erfolgte nach der Methode, die von HORN et al. (50) angegeben wurde. Es wurde ein mit ^{125}J markiertes TBG als Tracer verwendet, und die Fällung des Antikörper-gebundenen Tracers erfolgte mit Polyäthylenglykol.

2.8. RADIOIMMUNOASSAY FÜR CORTISOL

Die Bestimmung des Cortisols erfolgte nach der von STALLA et al. (111) beschriebenen Doppelantikörpermethode. Es wurde ein mit ^{125}J markiertes Cortisol als Tracer verwendet, und die Trennung von gebundenem und freiem Hormon erfolgte durch Filtration.

2.9. RADIOIMMUNOASSAY FÜR CORTICOSTEROID-BINDENDES GLOBULIN (CBG)

Erst seit kurzem ist es möglich, das CBG radioimmunologisch zu messen. Die Bestimmung des CBG erfolgte nach der von BERNUTZ et al. (12) angegebenen Methode. Es wurde ein mit ^{125}J markiertes CBG als Tracer verwendet, und die Trennung von freiem und antikörpergebundenem Antigen erfolgte durch Fällung mit Polyäthylenglykol oder mit einem zweiten Antikörper.

2.10. RADIOIMMUNOASSAY FÜR HUMANES PROLACTIN (hPRL)

Bei der Bestimmung des Prolactins handelt es sich um die von SINKA et al. (103) beschriebene und von v. WERDER (120) modifizierte Doppelantikörpermethode. Als Standard wurde der internationale MRC Standard A-71/222 verwendet. Als erster Antikörper diente ein Antiserum, das durch Immunisierung von Kaninchen gewonnen wurde, und als zweiter Antikörper das Anti-Kaninchen-Gamma-Globulin vom Esel von der Firma Wellcome Research Laboratories, Beckenham, England.

Als Tracer fungierte ein mit ^{125}J markiertes hPRL, das mit Hilfe der Chloramine-T-Methode gewonnen wurde (52). Die Trennung von freiem und antikörpergebundenem hPRL erfolgte durch Zentrifugation. Die Messung der Radioaktivität des gebundenen Tracers erfolgte im Gamma-Guard, die Ergebnisse wurden nach MARSCHNER et al. (72) ausgewertet.

2.11. RADIOIMMUNOASSAY FÜR HUMANES WACHSTUMSHORMON (hGH)

Die Bestimmung des Wachstumshormons erfolgte nach der Doppelantikörpermethode, wie sie von v. WERDER (120) beschrieben wurde. Als Standard wurde Roos hGH (Fa. Kabi, Schweden, Lot. No. 19156) verwendet. Als erster Antikörper diente ein Antiserum, das durch Immunisierung von Kaninchen gewonnen wurde, und als zweiter Antikörper das Anti-Kaninchen-Gamma-Globulin vom Esel von der Firma Wellcome Research Laboratories, Beckenham, England. Das mit ^{125}J markierte Wachstumshormon war von der Firma Hoechst AG, Frankfurt-Griesheim. Zur Trennung von freiem und antikörpergebundenem Wachstumshormon wurde die semi-automatische Mikrofiltrationsmethode über Zelluloseacetatfilter (14) verwendet. Die Messung der Radioaktivität des Präzipitats erfolgte im Gamma-Guard.

2.12. RADIOIMMUNOASSAY FÜR HUMANES PLAZENTAL-LAKTOGEN (hPL)

Die Bestimmung des hPL erfolgte nach der von LETCHWORTH et al. (65) angegebenen Methode. Den Kit lieferte die Firma Amersham

Buchler, Braunschweig. Der Tracer war mit ^{125}J markiert, die Fällung erfolgte mit Äthanol.

2.13. RADIOIMMUNOASSAY FÜR UNKONJUGIERTES ÖSTRIOL (E_3)

Die Bestimmung des unkonjugierten Östriols erfolgte nach der von TUCHOLSKY et al. (116) angegebenen Methode. Den Kit lieferte die Firma Isotopendienst West GmbH, Sprendlingen. Er enthielt ein ^{3}H markiertes Östriol und einen im Schaf gewonnenen Antikörper. Die Trennung erfolgte mit dextranbeschichteter Aktivkohle.

2.14. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Alle Mittelwerte wurden als arithmetisches Mittel $\pm$ SEM berechnet.

Die Signifikanzberechnung erfolgte nach dem Zweistichproben-t-Test, wenn die Ergebnisse der Patienten im dritten Trimenon (n = 23) mit denen der Patienten postpartum (n = 12) verglichen wurden. Der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen kam zur Anwendung, wenn die Resultate der Patienten prae- und postpartum (n = 12) statistisch berechnet werden sollten.

3. ERGEBNISSE

3.1. BESCHREIBUNG DER PATIENTEN

3.1.1. SCHWANGERE PATIENTINNEN

3.1.1.1. KOLLEKTIV K_1

Bei 23 Patientinnen wurde in der 28. bis 35. Schwangerschaftswoche (Mittelwert: 31 $\pm$ 0,4 Schwangerschaftswochen) eine orale Glucosebelastung durchgeführt. Das Durchschnittsalter lag bei 27 $\pm$ 1 Jahren. Die durchschnittliche Größe betrug 162 $\pm$ 1,5 cm. Die durchschnittliche Anzahl der Graviditäten betrug 1,8 $\pm$ 0,3 Graviditäten (Tabelle 1).

Zum Zeitpunkt des Testes waren die Patienten gesund, es bestand keine Nieren-, Magen-, Darm- oder Lebererkrankung. Auch lag bei keiner Patientin eine endokrine Erkrankung oder ein Hypertonus vor. Von 3 Patientinnen (B.S., B.A., R.A.) hatte ein Elternteil einen Diabetes vom Erwachsenen-Typ, alle anderen zeigten aufgrund der Familienanamnese keine erbliche Disposition für einen Diabetes mellitus. Eine Patientin (T.D.) litt an Thalassämie, weshalb eine Splenektomie vor Jahren erfolgte.

Patient	Gewicht in kg	Größe in cm	Alter in Jahren	Anzahl d. Gravidi.	Schwanger-schafts-woche
G. S.	78	163	38	3	30
J. B.	69	167	37	2	31
N. M.	72	155	34	3	28
B. E.	54	155	31	1	32
B. S.	70	160	31	1	29
W. U.	73	168	31	1	35
C. M.	76	159	30	6	30
Sch. M.	62	162	30	3	31
P. G.	81	160	30	3	28
E. S.	81	160	29	2	29
T. D.	61	155	27	1	30
M. M.	74	160	26	2	31
K. J.	87	179	25	1	31
L. S.	66	156	24	2	31
S. M.	75	158	24	2	28
B. A.	85	172	24	1	28
H. E.	67	162	23	1	33
R. Z.	86	175	23	1	30
R. A.	72	169	21	1	32
M. F.	60	151	21	1	34
B. M.	63	169	20	1	28
E. B.	66	156	19	1	33
S. D.	69	163	19	1	31

Tabelle 1: Wichtige Angaben der Patientinnen, die sich während der Schwangerschaft einer oralen Glucosebelastung unterzogen.

3.1.1.2. KOLLEKTIV K_{1a}

Im Folgenden werden die 12 Patientinnen des Kollektivs K_1, die sich auch nach der Entbindung der oralen Glucosebelastung unterzogen, Kollektiv K_{1a} genannt.

3.1.2. PATIENTINNEN NACH DER ENTBINDUNG (KOLLEKTIV K_2)

Bei 12 Patientinnen vom Kollektiv K_1 konnte in einem Zeitraum von 5 bis 28 Wochen (Mittelwert: 14 ± 2 Wochen) nach der Entbindung erneut eine orale Glucosebelastung durchgeführt werden.

Das Durchschnittsgewicht dieser Frauen lag bei 101 ± 4% des Sollgewichts, das mit Hilfe des Broca-Index ermittelt wurde. Zum Zeitpunkt des Testes hatten alle Patientinnen aufgehört zu stillen und nahmen keinerlei Medikamente ein. Der Geburtsverlauf war unkompliziert, nur eine Patientin entband durch Sectio caesarea. Die Neugeborenen (8 Mädchen, 4 Jungen) waren alle gesund, das durchschnittliche Geburtsgewicht lag bei 3435 ± 158 g (Tabelle 2).

Patient	Broca-Soll-Gewicht in %	Geb.-Gew. d. Kindes in g	Geschlecht des Kindes
J. B.	91	2950	w
B. E.	93	2550	m
C. M.	112	3800	w
E. S.	130	2540	w
T. D.	100	3470	m
K. J.	94	3540	w
L. S.	98	4000	m
S. M.	112	2950	w
R. Z.	107	4030	m
B. M.	77	3950	w
E. B.	84	3000	w
N. M.	118	3840	w

Tabelle 2: Daten der Patientinnen, die sich nach der Entbindung erneut einer oralen Glucosebelastung unterzogen und Daten von deren Neugeborenen.

3.2. ERGEBNISSE DER BEIDEN ORALEN GLUCOSETOLERANZTESTS

3.2.1. BLUTGLUCOSESPIEGEL

Es wurden folgende Mittelwerte der Glucosespiegel in mg/100 ml ± SEM von den Kollektiven K_1, K_{1a} und K_2 errechnet (Tabelle 3):

	0	30	60	120	180	Min. nach Glucosegabe
K_1	68 ± 1	123 ± 3	122 ± 5	105 ± 4	84 ± 4	
K_{1a}	69 ± 2	125 ± 5	124 ± 8	107 ± 5	83 ± 5	
K_2	93 ± 5	139 ± 6	136 ± 9	110 ± 5	87 ± 7	

Tabelle 3: Durchschnittliche Glucosespiegel von den Kollektiven K_1, K_{1a} und K_2.

Beim Vergleich der Blutglucosewerte der Kollektive K_1 und K_2 nach dem t-Test ergab sich eine Signifikanz für den Nüchternwert ($p < 0{,}001$) und für den 30-Min.-Wert ($p < 0{,}01$) (Abbildung 2).

Auch beim Vergleich von K_{1a} und K_2 nach dem gepaarten Wilcoxon-Test unterschieden sich die Nüchternwerte ($p < 0{,}001$) und die 30-Min.-Werte signifikant ($p < 0{,}05$) voneinander (Abbildung 2).

3.2.2. SERUMINSULINSPIEGEL

Es wurden folgende Mittelwerte der Insulinspiegel in µU/ml ± SEM von den Kollektiven K_1, K_{1a} und K_2 ermittelt (Tabelle 4):

	0	30	60	120	180	Min. nach Glucosegabe
K_1	13 ± 1	67 ± 4	66 ± 5	63 ± 5	43 ± 5	
K_{1a}	14 ± 1	66 ± 6	64 ± 8	64 ± 6	39 ± 5	
K_2	8 ± 1	53 ± 5	55 ± 5	54 ± 5	29 ± 4	

Tabelle 4: Durchschnittliche Insulinspiegel von K_1, K_{1a} und K_2.

Beim Vergleich der Insulinwerte des Kollektivs K_1 mit K_2 ergab sich eine Signifikanz für den basalen Wert ($p < 0{,}001$), für den 30-Min.-Wert ($p < 0{,}025$) und den 180-Min.-Wert ($p < 0{,}05$).

Beim Vergleich des Kollektivs K_{1a} mit dem Kollektiv K_2 ergab sich ein signifikanter Unterschied für den Nüchternwert ($p < 0{,}001$), für den 30-Min.-Wert ($p < 0{,}05$) und für den 180-Min.-Wert ($p < 0{,}05$). Alle anderen Werte unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Abbildung 2).

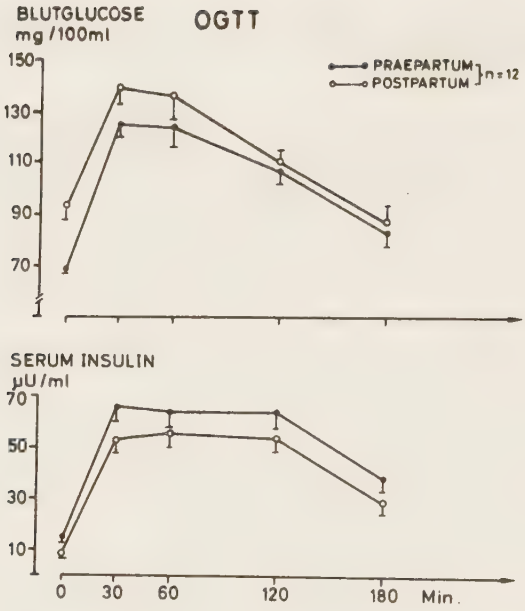

Abbildung 1: Orale Glucosebelastung bei 12 Frauen während (K_{1a}) und nach der Schwangerschaft (K_2).

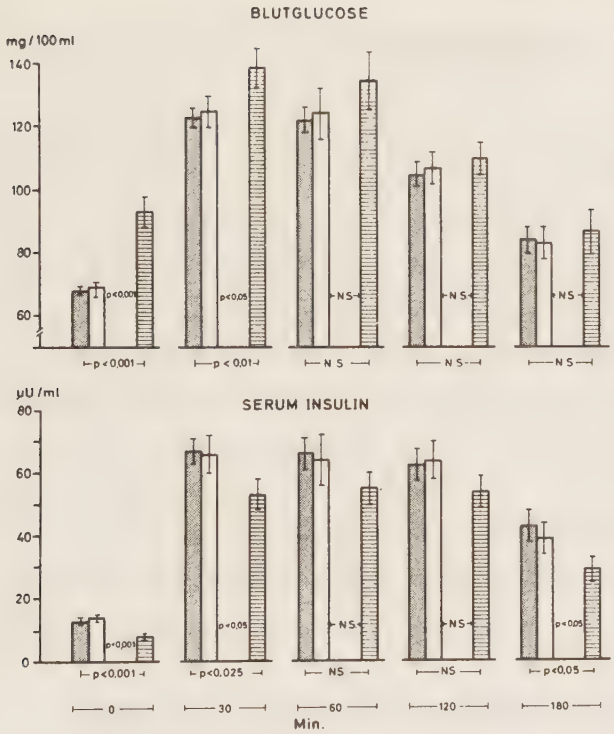

Abbildung 2: Vergleich der Blutglucosewerte und Seruminsulinspiegel vor und während einer oralen Glucosebelastung von den Kollektiven K_1 (▩ , n = 23), K_{1a} (□ , n = 12) und K_2 (▤ , n = 12).

3.2.3. GLUCOSETOLERANZ

Bei dem oralen Glucosetoleranztest, der während der Schwangerschaft durchgeführt wurde, zeigten nur zwei Patientinnen (J.B., N.M.) eine grenzwertig pathologische Glucosetoleranz (73). Bei der Wiederholung des Tests nach der Gravidität blieb die Glucosetoleranz bei der Patientin J.B. grenzwertig pathologisch, während die Patientin N.M. eine eindeutig pathologische Glucosetoleranz hatte. Außerdem zeigte eine Patientin (R.Z.) nach der Schwangerschaft eine grenzwertig pathologische Glucosetoleranz, die während der Gravidität im Normbereich lag. Bei allen anderen Patientinnen war die Glucosetoleranz prae- und postpartum normal. Der höchste erreichte Glucosespiegel beim 1. Test betrug 172 mg/100 ml und beim 2. Test 185 mg/100 ml.

3.2.4. INSULINOGENER INDEX

Für alle durchgeführten oralen Glucosetoleranztests wurde der insulinogene Index bestimmt (101). Der Vorteil dieses Index besteht darin, daß er eine vom Zeitpunkt der Einzelbestimmung unabhängige Größe ist. Sie ist somit genauer, als wenn man die gemessenen Glucose- und Insulinwerte miteinander vergleicht, die man zu den einzelnen Zeitpunkten des Testes gemessen hat. Zur Ermittlung des insulinogenen Index wurden für jede orale Glucosebelastung die Flächen unter den Seruminsulin- und den Blutglucosekurven bestimmt (Abbildung 1).

Die Integrale der Blutglucosekurven waren in 8 von 12 Fällen nach der Schwangerschaft größer. Die Flächen unter den Insulinkurven waren in 10 von 12 Fällen während oraler Glucosebelastung in der Schwangerschaft größer.

Für den insulinogenen Index wurden für das Kollektiv K_1 der Mittelwert 0,54 ± 0,03, für das Kollektiv K_{1a} der Mittelwert 0,53 ± 0,04 und für das Kollektiv K_2 der Mittelwert 0,41 ± 0,03 bestimmt.

Sowohl beim Vergleich von K_1 mit K_2 als auch von K_{1a} mit K_2 ergab sich ein signifikanter Unterschied des insulinogenen Index prae- und postpartum ($p < 0,0125$ bzw. $p < 0,001$) (Abbildung 3).

3.2.5. GLUKAGON UND MOLARER INSULIN/GLUKAGON-QUOTIENT

Im Nüchternserum wurde die Glukagonkonzentration gemessen. Die basalen Glukagonspiegel der Kollektive K_1, K_{1a} und K_2 betrugen 168 ± 19 pg/ml, 149 ± 22 pg/ml und 158 ± 25 pg/ml. Zwischen diesen Werten bestand kein signifikanter Unterschied. Zusätzlich wurde der molare Insulin/Glukagon-Quotient bestimmt (61). Weder zwischen den Kollektiven K_1 (2,56 ± 0,5) und K_2 (1,77 ± 0,5) noch zwischen K_{1a} (2,79 ± 0,5) und K_2 konnte ein signifikanter Unterschied errechnet werden (Abbildung 3).

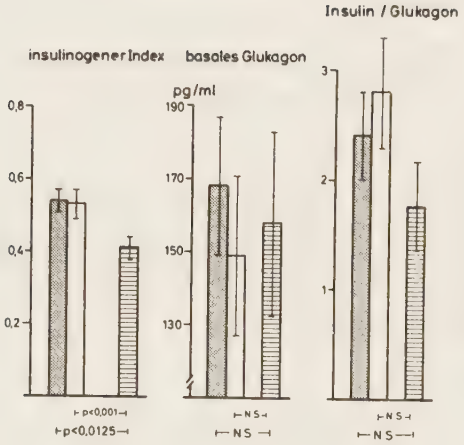

Abbildung 3: Insulinogener Index, basales Glukagon und molarer Insulin/Glukagon-Quotient prae- und postpartum.
Die genaue Bedeutung der Säulen wurde in Abbildung 2, Seite 19, erläutert.

3.2.6. BETA-ZELL-ANSPRECHBARKEIT

Die Beta-Zell-Ansprechbarkeit, abgekürzt CIR ("corrected insulin release") genannt, ist eine rechnerische Größe (105). Die zur Berechnung dieses Parameters angegebene Formel lautet: $CIR = \frac{I \times 100}{G(G-70)}$. I und G bedeuten die gemessenen Insulin- beziehungsweise Glucosewerte, die 30 Minuten nach Glucosebelastung erreicht wurden. Der Vorteil dieses Parameters besteht darin, daß er von den basalen oder maximal erreichten Glucosewerten unabhängig ist. Somit kann die Funktion der Inselzellen unabhängig vom maximalen Glucosespiegel, der während des Testes erreicht wird, erfaßt werden.

Für die Patientinnen des Kollektivs K_1 ergab sich ein höherer Mittelwert (1,22 $\pm$ 0,18) als für die Patientinnen des Kollektivs K_2 (0,61 $\pm$ 0,10). Dieser Unterschied war mit $p < 0{,}0125$ signifikant (Abbildung 4).

Beim Vergleich des Kollektivs K_{1a} (Mittelwert: 1,15 $\pm$ 0,23) mit K_2 bezüglich dieses Parameters ergab sich nach dem gepaarten Wilcoxon-Test ein auf dem 5%-Niveau signifikanter Unterschied (Abbildung 4).

3.2.7. PERIPHERE INSULINAKTIVITÄT

Als weiterer Parameter wird in der von SLUITER et al. (106) veröffentlichten Arbeit die periphere Insulinaktivität (A) definiert. Dieser Parameter berechnet sich nach der Formel $A = \frac{10\,000}{I_p \times G_p}$. Dabei bedeutet G_p der maximale Glucosespiegel, der bei einem oralen Glucosetoleranztest erreicht wird, und I_p der Insulinwert, der zum Zeitpunkt des höchsten Glucosewertes gemessen wird.

Der Mittelwert des Kollektivs K_1 betrug 1,18 ± 0,07, der des Kollektivs K_{1a} 1,20 ± 0,09 und der des Kollektivs K_2 1,26 ± 0,10. Diese Unterschiede waren weder nach dem t-Test noch nach dem Wilcoxon-Test signifikant (Abbildung 4).

3.2.8. GLUCOSETOLERANZ-INDEX

Der Glucosetoleranz-Index ist definiert als Produkt aus "corrected insulin release" (CIR) und peripherer Insulinaktivität (A) (106).

Der mittlere Glucosetoleranz-Index des Kollektivs K_1 (Mittelwert: 1,30 ± 0,18) war signifikant höher ($p < 0,025$) als der des Kollektivs K_2 (Mittelwert: 0,75 ± 0,12). Wandte man den gepaarten Wilcoxon-Test an, ergab sich für den Glucosetoleranz-Index beim Vergleich von K_{1a} (Mittelwert: 1,24 ± 0,26) mit K_2 kein signifikanter Unterschied (Abbildung 4).

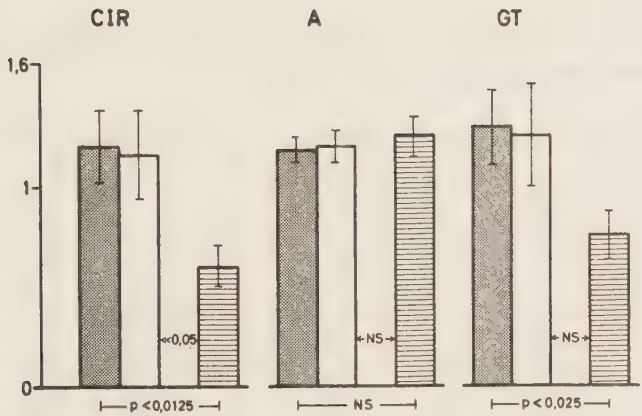

Abbildung 4: Beta-Zell-Ansprechbarkeit (CIR), periphere Insulinaktivität (A) und Glucosetoleranz-Index (GT) während und nach der Schwangerschaft.
Die genaue Bedeutung der Säulen wurde in Abbildung 2, Seite 19, erläutert.

3.2.9. THYREOTROPIN

Das basale TSH zwischen dem Kollektiv K_1 (1,8 ± 0,24 µU/ml) und dem Kollektiv K_2 (1,7 ± 0,29 µU/ml) zeigte keinen signifikanten Unterschied. Auch beim Vergleich von K_{1a} (1,8 ± 0,45 µU/ml) mit K_2 ergab sich kein Unterschied (Abbildung 5).

Auf die Messung der TRH-stimulierten TSH-Sekretion wurde während der Gravidität verzichtet.

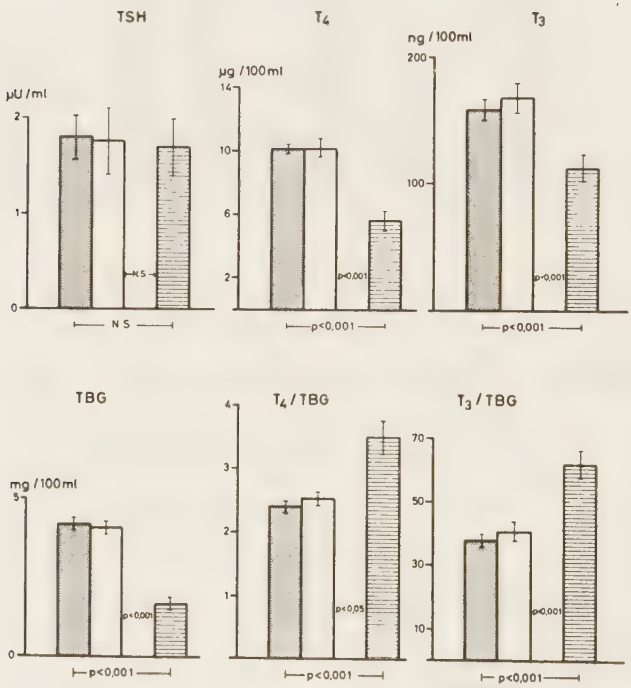

Abbildung 5: TSH, T_4, T_3, T_4/TBG-Quotient und T_3/TBG-Quotient während und nach der Schwangerschaft. Die genaue Bedeutung der Säulen wurde in Abbildung 2, Seite 19, erläutert.

3.2.10. THYROXIN

Die errechneten Mittelwerte der verschiedenen Kollektive betrugen für K_1 10,1 ± 0,29 µg/100 ml, für K_{1a} 10,1 ± 0,52 µg/100 ml und für K_2 5,7 ± 0,52 µg/100 ml. Sowohl der Vergleich von K_1 mit K_2 als auch von K_{1a} mit K_2 ergab einen hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$ beziehungsweise $p < 0,01$) (Abbildung 5).

3.2.11. TRIJODTHYRONIN

Der Mittelwert der Einzelbestimmungen für die 23 schwangeren Patientinnen betrug 158 ± 7,03 ng/100 ml, für K_{1a} 167 ± 12,13 ng/100 ml und für die Patientinnen nach der Entbindung 113 ± 9,33 ng/100 ml.

Diese Unterschiede waren sowohl nach dem t-Test ($p < 0,001$) als auch nach dem gepaarten Wilcoxon-Test ($p < 0,001$) hoch signifikant (Abbildung 5).

3.2.12. THYROXIN-BINDENDES GLOBULIN

Da mehr als 99% der Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 als biologisch nicht aktives Reservoir an spezifische Transportproteine gebunden sind (50), wurde das für die Schilddrüsenhormone wichtige und spezifische Transportprotein TBG gemessen.

Dabei zeigte sich sowohl beim Vergleich von K_1 (4,24 ± 0,15 mg/100 ml) mit K_2 (1,72 ± 0,17 mg/100 ml) als auch von K_{1a} (4,13 ± 0,23 mg/100 ml) mit K_2 ein auf dem 0,1%-Niveau signifikanter Unterschied (Abbildung 5).

3.2.13. T_4/TBG-QUOTIENT UND T_3/TBG-QUOTIENT

Um Aussagen machen zu können, wie hoch der Spiegel der ungebundenen und damit wirksamen Schilddrüsenhormone ist, wurde der Quotient aus T_4 und TBG und der aus T_3 und TBG berechnet.

Der mittlere T_4/TBG-Quotient betrug für das Kollektiv K_1 2,42 ± 0,08, für das Kollektiv K_{1a} 2,48 ± 0,12 und für das Kollektiv K_2 3,40 ± 0,25.

Bei Anwendung des t-Tests ergab sich ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Kollektiven K_1 und K_2, der jedoch beim Vergleich von K_{1a} mit K_2 im gepaarten Wilcoxon-Test nur noch auf dem 5%-Niveau signifikant war (Abbildung 5).

Die Mittelwerte des T_3/TBG-Quotienten betrugen im Kollektiv K_1 37,9 ± 2,0, im Kollektiv K_{1a} 41,4 ± 3,4 und im Kollektiv K_2 67,3 ± 4,1.

Der Vergleich der T_3/TBG-Quotienten von K_1 mit K_2 und von K_{1a} mit K_2 ergab beide Male einen hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) (Abbildung 5).

3.2.14. CORTISOL

Die mittleren Cortisolspiegel betrugen für das Kollektiv K_1 24,4 ± 2,6 µg/100 ml, für das Kollektiv K_{1a} 24,5 ± 4,6 µg/100 ml und für das Kollektiv K_2 11,9 ± 0,8 µg/100 ml.

Sowohl der Vergleich der Cortisolkonzentrationen von K_1 mit K_2 als auch von K_{1a} mit K_2 ergab einen Unterschied, der auf dem 0,1%-Niveau signifikant war (Abbildung 6).

3.2.15. CORTISOL-BINDENDES GLOBULIN

Da der größte Anteil des Serumcortisols an das spezifische Transportprotein CBG gebunden ist (92, 104), wurde dieses im Nüchternserum gemessen.

Die mittleren CBG-Spiegel in den Kollektiven K_1, K_{1a} und K_2 betrugen 6,92 ± 0,43 mg/100 ml, 7,24 ± 0,67 mg/100 ml beziehungsweise 4,45 ± 0,24 mg/100 ml.

Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen K_1 und K_2 ($p < 0,001$) als auch zwischen K_{1a} und K_2 ($p < 0,01$) (Abbildung 6).

3.2.16. CORTISOL/CBG-QUOTIENT

Zur Beurteilung der Höhe des Spiegels an freiem Cortisol, wur-

de der Cortisol/CBG-Quotient berechnet.

Der Unterschied dieser Größe beim Vergleich von K_1 (3,50 ± 0,27) mit K_2 (2,74 ± 0,23) war mit $p < 0,025$ signifikant. Verglich man K_{1a} (3,23 ± 0,31) mit K_2, konnte man keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Cortisol/CBG-Quotienten feststellen (Abbildung 6).

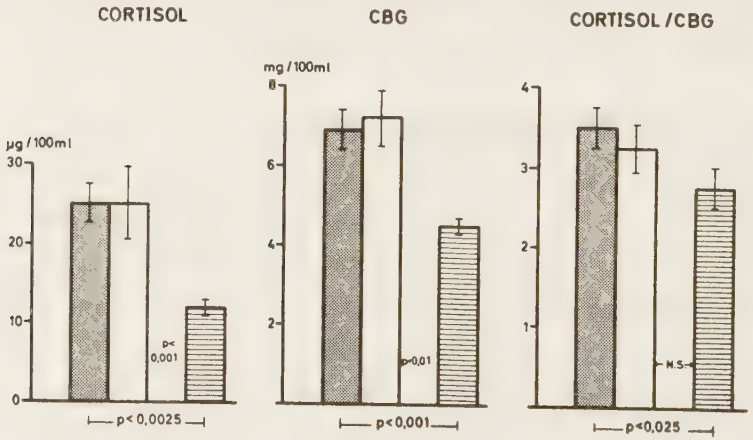

Abbildung 6: Cortisol, Cortisol-bindendes Globulin und Cortisol/CBG-Quotient während und nach der Schwangerschaft.
Die genaue Bedeutung der Säulen wurde in Abbildung 2, Seite 19, erläutert.

3.2.17. PROLACTIN

Im Nüchternserum wurden die Prolactinspiegel gemessen, die während der Schwangerschaft um etwa das zehnfache höher lagen als nach der Entbindung.

Die Mittelwerte betrugen für das Kollektiv K_1 2843 ± 263 µU/ml, für das Kollektiv K_{1a} 2723 ± 353 µU/ml und für das Kollektiv K_2 274 ± 42 µU/ml.

Es konnte sowohl nach dem t-Test als auch nach dem gepaarten Wilcoxon-Test ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0{,}001$) ermittelt werden (Abbildung 7).

3.2.18. WACHSTUMSHORMON

Zwischen den Wachstumshormonspiegeln von K_1 (3,3 ± 0,16 ng/ml) und K_2 (2,5 ± 1,0 ng/ml) und von K_{1a} (3,1 ± 0,25 ng/ml) und K_2 konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Abbildung 7).

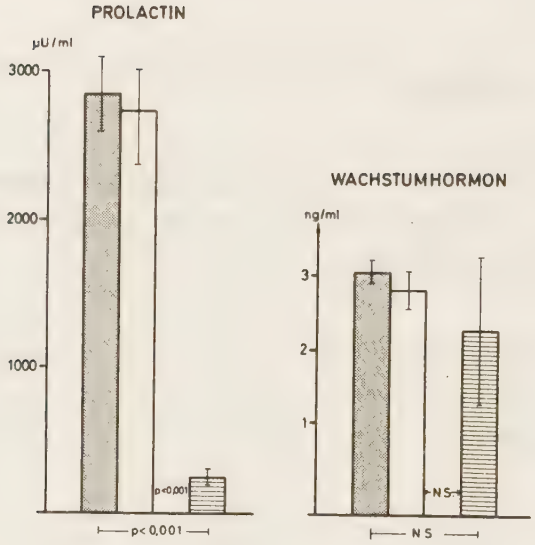

Abbildung 7: Prolactin- und Wachstumshormonspiegel während und nach der Schwangerschaft.
Die genaue Bedeutung der Säulen wurde in Abbildung 2, Seite 19, erläutert.

3.2.19. HUMANES PLAZENTARES-LACTOGEN (hPL)

Die Konzentration von hPL wurde nur bei den schwangeren Frauen gemessen, da dieses Hormon, das vom Synzytiotrophoblasten gebildet wird, nach der Entbindung nicht mehr nachweisbar ist.

Der Mittelwert von hPL betrug bei den 23 Schwangeren 5,3 ± 0,33 µg/ml.

3.2.20. UNKONJUGIERTES ÖSTRIOL (E_3)

Da der Hauptanteil des Östriols der schwangeren Frauen von der materno-feto-plazentaren Einheit gebildet wird, wurde die Östriolkonzentration nach der Gravidität nicht mehr bestimmt, da sie an der unteren Nachweisgrenze lag.

Der durchschnittliche Östriolspiegel während der Schwangerschaft betrug 4,3 ± 0,33 ng/ml.

4. DISKUSSION

4.1. GLUCOSETOLERANZ UND INSULINSEKRETION IN DER SCHWANGERSCHAFT

Es konnte bestätigt werden, daß der basale Glucosespiegel in der Schwangerschaft signifikant niedriger ist als postpartum (13, 61, 67, 110). Im Gegensatz zu einer Reihe anderer Untersucher (41, 67, 110, 113) konnte jedoch von uns keine Verschlechterung der Glucosetoleranz bei stoffwechselgesunden schwangeren Frauen gefunden werden. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen SPELLACY et al. (107) und JACKSON (54), die bei gesunden Schwangeren einen Glucosetoleranztest durchführten. In keinem Stadium der Gravidität konnte JACKSON (54) eine Verminderung der Glucoseutilisation nachweisen. Die Blutglucosewerte, die in der 36. Schwangerschaftswoche ermittelt wurden, lagen sogar unter denen der Kontrollgruppe. Nur bei zusätzlicher Injektion von Cortison vor dem oralen Glucosetoleranztest war eine Verschlechterung der Glucosetoleranz erkennbar. Zwar findet O'SULLIVAN (82) eine Verminderung der Glucosetoleranz in der Schwangerschaft, es ist jedoch bemerkenswert, daß in seiner Untersuchung die Glucosewerte 5 und 10 Minuten nach intravenöser Glucosegabe in der Gravidität signifikant niedriger waren als postpartum. GILLMER et al. (67) fanden bei graviden Frauen unter normalen Ernährungsbedingungen Blutzuckertagesprofile, die sich von denen außerhalb der Schwangerschaft nicht signifikant unter-

schieden.

Die zum Teil konträren Ergebnisse der Glucosetoleranz während der Gravidität sind zumindest teilweise auf die uneinheitliche Durchführung der Prüfung der Glucoseverwertung zurückzuführen. Die mit einer Dosis von 50 g Glucose ermittelten Ergebnisse (67) wurden von anderen Autoren (73) als nicht optimal beurteilt. Darüberhinaus konnte gezeigt werden, daß die Verschlechterung der Glucosetoleranz in der Gravidität (3, 15, 41, 113, 119) möglicherweise auf eine gesteigerte intestinale Glucoseresorption zurückzuführen ist (63). BAKER et al. (3) führten bei 87 schwangeren Frauen orale und intravenöse Glucosebelastungen im 3. Trimenon durch. Dabei zeigte sich, daß 50% der pathologischen OGTTs im IVGTT normal waren.

Die von vielen Autoren (61, 67, 107, 110, 123) gefundene Zunahme der Insulinsekretion in der Schwangerschaft wird in unseren Untersuchungen an den praepartum gemessenen höheren Insulinwerten (basal, 30 Minuten und 180 Minuten) (Abbildung 2) und an dem höheren insulinogenen Index (Abbildung 3) meßbar. Diese glucoseinduzierte Mehrsekretion von Insulin bei gesunden Schwangeren findet ihr Korrelat bei insulinpflichtigen Diabetikern, die in der Gravidität einen größeren Insulinbedarf zeigen (107). Die Steigerung des Insulinbedarfs in der Schwangerschaft ist wohl auch der Grund, warum sich ein asymptomatischer Diabetes in der Gravidität manifestieren kann und postpartum oft wieder verschwindet (107). Die Ur-

sache der beobachteten Hyperinsulinämie in der Gravidität ist weitgehend unbekannt, es wird jedoch vermutet, daß der schwangere Organismus eine periphere Insulinresistenz entwickelt (13, 60), der mit dem veränderten Hormonhaushalt in der Schwangerschaft im Zusammenhang zu stehen scheint. Ein gesteigerter Abbau von Insulin als Ursache der Hyperinsulinämie in der Schwangerschaft scheint unwahrscheinlich, denn die von BELLMAN et al. (8) durchgeführten Untersuchungen über die Insulinkinetik während der Schwangerschaft ergaben, daß die insulinabbauenden Enzyme der Plazenta am Abbau von Insulin, das im mütterlichen Blut zirkuliert, nicht beteiligt sind.

Die von SLUITER et al. (105, 106) beschriebenen und von uns berechneten Parameter Beta-Zell-Ansprechbarkeit (CIR) und periphere Insulinaktivität (A) machen eine differenzierte Beurteilung der Glucosetoleranz und der Hyperinsulinämie möglich. Dabei konnte überraschenderweise die postulierte Zunahme der peripheren Resistenz für Insulin in der Gravidität (13) nicht gefunden werden, da sich die periphere Insulinaktivität (A) prae- und postpartum nicht signifikant unterschied (Abbildung 4). Dagegen war die Beta-Zell-Ansprechbarkeit (CIR) während der Schwangerschaft signifikant erhöht, so daß der Glucosetoleranz-Index (GT) bei Prüfung nach dem t-Test in der Gravidität signifikant ($p < 0{,}025$) höher war als postpartum.

4.2. HORMONELLE BEEINFLUSSUNG DER GLUCOSETOLERANZ UND INSULINSEKRETION IN DER SCHWANGERSCHAFT

Da für die Hyperinsulinämie und für die von einigen Autoren gefundene (41, 67, 110) Verschlechterung der Glucosetoleranz ein veränderter Hormonhaushalt in der Schwangerschaft verantwortlich gemacht wird (13, 60), wurden folgende Hormone während und nach der Gravidität bestimmt.

4.2.1. GLUKAGON

Glukagon führt in der Leber zu einem Glykogenabbau mit Anstieg der Blutglucose (68). Die von uns gemessenen basalen Glukagonspiegel unterschieden sich prae- und postpartum nicht voneinander. KÜHL et al. (61) und DANIEL et al. (18) dagegen fanden während der Schwangerschaft höhere basale Glukagonspiegel. Der Anstieg des Glukagonspiegels ist jedoch viel geringer als der des Insulinspiegels, so daß der molare Insulin/Glukagon-Quotient in der Gravidität erhöht ist. Eine diabetogene Wirkung des Glukagons aufgrund erhöhter basaler Werte in der Schwangerschaft ist somit nicht wahrscheinlich. Bei Untersuchungen, in denen zusätzlich die Glukagonspiegel während eines oralen Glucosetoleranztestes gemessen wurden, ergaben sich eine gesteigerte Supprimierbarkeit der Glukagonsekretion auf Glucosereiz in der Gravidität (18, 61, 80). Diese Messungen konnten wir wegen der zu geringen Sensitivität unseres Glukagonassays nicht be-

stätigen. Da die alpha-Zellen des Pankreas in der Schwangerschaft durch Glucose vermehrt unterdrückt werden können (18, 61, 74, 80), kann Glukagon kaum eine diabetogene Bedeutung für die Gravidität haben.

4.2.2. THYREOTROPIN, THYROXIN UND TRIJODTHYRONIN

Die basalen TSH-Spiegel waren während der Schwangerschaft nicht verändert. Zu den gleichen Ergebnissen kamen KOUTRAS et al. (59) und HERRE et al. (44). Die Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 waren im 3. Trimenon signifikant erhöht, was auch von einer Reihe von Untersuchern gefunden wurde (44, 50, 77). Da Thyroxin und Trijodthyronin zu einer Steigerung des Insulinbedarfs führen (48), könnten sie eine vermehrte Belastung des Inselzellsystems während der Schwangerschaft bewirken.

Diese Mehrsekretion an Schilddrüsenhormonen kann wohl als Kompensationsmechanismus der in der Schwangerschaft höheren TBG-Spiegel aufgefaßt werden. Für diese verstärkte Synthese von TBG in der Gravidität werden die erhöhten Östrogenspiegel verantwortlich gemacht (50, 88). Darüberhinaus war sowohl der T_4/TBG-Quotient als auch der T_3/TBG-Quotient im dritten Trimenon erniedrigt, so daß man davon ausgehen kann, daß der freie und wirksame Anteil der Schilddrüsenhormone in der Gravidität nicht erhöht ist. Die Werte lassen eher eine Hypothyreose in der Schwangerschaft annehmen, die aber

nicht klinisch in Erscheinung tritt (86). Als Grund dafür vermutet man, daß der Sättigungsgrad des TBG mit Schilddrüsenhormonen in der Gravidität vermindert wird (86). Die von SELENKOW et al. (100) und von uns gemessenen verminderten freien T_3-Spiegel widersprechen der Annahme, daß das T_4 deshalb nicht adäquat mit dem TBG ansteigt, weil eine kompensatorische Mehrsekretion von T_3 vorliegt (86).

4.2.3. CORTISOL

Cortisol führt durch Enzyminduktion zu einer Steigerung der Gluconeogenese und zu einer Hemmung der Glucoseverwertung in der Peripherie und ist somit ein typisches diabetogenes Hormon. Die Cortisolspiegel und die östrogeninduzierten (75, 76) CBG-Spiegel waren in der Gravidität signifikant höher als postpartum. Der Cortisol/CBG-Quotient, Ausdruck für den freien Anteil des Cortisols, war zwar bei Prüfung nach dem t-Test, nicht aber nach dem gepaarten Wilcoxon-Test in der Schwangerschaft größer. Mehrere Untersuchungen aber ergaben, daß der freie Anteil des Cortisols im Gegensatz zum freien Anteil der Schilddrüsenhormone in der Gravidität erhöht ist (22, 81, 92, 98). Diesen erhöhten freien Cortisolspiegel kommt aber wahrscheinlich keine diabetogene Wirkung zu. GÖDEL et al. (38) konnten keine Anhaltspunkte finden für Korrelationen zwischen Cortisolsekretion beziehungsweise -ausscheidung und diabetischen Komplikationen einer Schwangerschaft. Hinzu kommt, daß im Gegensatz zum Morbus Cushing

die Cortisoltagesrhythmik in der Gravidität unverändert bleibt (38). Außerdem zeigen Untersuchungen an Rhesusaffen, daß Progesterone eine abschwächende Wirkung auf Cortisol in bezug auf eine Verschlechterung der Glucosetoleranz hat (6).

4.2.4. PROLACTIN

Während der Schwangerschaft steigen die Prolactinspiegel im mütterlichen Serum kontinuierlich an (121). Die von uns gemessenen Serumprolactinspiegel waren im 3. Trimenon etwa zehnmal so hoch wie nach der Schwangerschaft. Eine diabetogene Wirkung des Prolaktins auf den Kohlenhydratstoffwechsel konnte in Tierversuchen nachgewiesen werden (71, 90). Beim Menschen konnten BERLE et al. (11) zeigen, daß Prolactin die Lipolyse steigert. Darüberhinaus fanden LANDGRAF et al. (62), daß Prolactin neben einer verstärkten Insulinsekretion auch eine Verminderung der Glucosetoleranz bewirkt. Diese Ergebnisse wurden jedoch an Patienten mit prolactinproduzierenden Hypophysentumoren gefunden und sind sicher nicht ohne Einschränkung auf gesunde Schwangere übertragbar. Wir konnten keine Korrelation zwischen den Prolactinspiegeln und der Glucosetoleranz feststellen.

4.2.5. WACHSTUMSHORMON

Zwischen der Blutzuckerregulation und der Sekretion des

Wachstumshormons bestehen enge Beziehungen (69, 93, 94). Ein Abfall des Blutzuckers führt zu vermehrter Wachstumshormonsekretion, eine Blutzuckererhöhung zu einer verminderten Hormonausschüttung. Somit ist hGH als Insulinantagonist anzusehen. Die Wachstumshormonspiegel unterschieden sich prae- und postpartum nicht voneinander. Die Untersuchung von SAAMAN et al. (96) zeigt, daß die Wachstumshormonspiegel während des gesamten Schwangerschaftsverlaufs im normalen Bereich liegen. Eine von diesem Hormon ausgehende diabetogene Wirkung ist sehr unwahrscheinlich, da gezeigt werden konnte, daß das Wachstumshormon auf starke Stimuli wie Hypoglykämie oder Arginin in der Gravidität vermindert anspricht (58, 96, 117, 122). YEN (122) fand, daß die hGH-Sekretion auf eine insulininduzierte Hypoglykämie während aller drei Trimenone verringert ist. Am stärksten ist diese Suppression im 3. Trimenon, während sie sechs bis sieben Wochen nach der Schwangerschaft wieder aufgehoben ist (122). Die Untersuchungen von SAAMAN et al. (96), von TYSON et al. (117) und KATZ et al. (58) zeigen, daß besonders im 3. Trimenon einer Schwangerschaft eine argininininduzierte Wachstumshormonsekretion stark supprimiert ist. GRASSO et al. (40) konnten weder durch eine Glucose- noch durch eine Leucininfusion bei schwangeren Frauen kurz vor der Schnittentbindung eine Veränderung der Wachstumshormonsekretion bewirken.

4.2.6. HUMANES PLAZENTARES-LACTOGEN

Humanes Plazentares-Lactogen wird im synzytialen Zytoplasma des Trophoblasten gebildet, kann bereits im mütterlichen Serum in der 5. bis 6. Schwangerschaftswoche nachgewiesen werden und steigt bis zur Geburt kontinuierlich an (102). Häufig wird hPL für eine verstärkte Insulinsekretion verantwortlich gemacht (4, 26). FEIGE et al. (26) konnten mit Hilfe einer hPL-Infusion und eines venösen Glucosetoleranztestes zeigen, daß hPL bei schwangeren Frauen im 3. Trimenon eine Verschlechterung der Glucosetoleranz und eine vermehrte Insulinsekretion hervorruft. Im Gegensatz zu BECK et al. (4) stellten sie keine Erhöhung der Insulinsekretion in der nichtschwangeren Kontrollgruppe fest. KALKOFF et al. (56) konnten wie wir keinen Einfluß des hPL weder auf die Insulinsekretion noch auf die Glucosetoleranz bei gesunden schwangeren Frauen feststellen. Nur bei subklinischen schwangeren Diabetikerinnen verschlechterte hPL die Glucosetoleranz. Im Tierversuch läßt sich ein insulinsekretionssteigernder Effekt des hPL auf die beta-Zelle nachweisen (64, 70). Andere Untersuchungen zeigen, daß die Blutglucose selbst an der Regulierung der hPL-Sekretion in der Schwangerschaft beteiligt ist. Insulininduzierte Hypoglykämien erhöhen die hPL-Sekretion (33, 34), während sehr hohe Glucosespiegel die Sekretion erniedrigen (7, 32). Geringe Hyperglykämien beeinflussen die hPL-Sekretion nicht (5, 33, 34). Trotz dieser nachgewiesenen engen Beziehung des hPL zum Kohlenhydratstoffwechsel kommt

hPL kaum als diabetogener Faktor in der Schwangerschaft in Frage, da SPELLACY et al. (109) bei 22 schwangeren insulinpflichtigen Diabetikerinnen keine Korrelation im Verlauf der Schwangerschaft zwischen dem steigenden Insulinbedarf und den steigenden hPL-Spiegeln herstellen konnten.

4.2.7. ÖSTRIOL

Die Östrogene steigen während der Schwangerschaft kontinuierlich an (35). Einen Einfluß des Östriols auf Glucosetoleranz und Insulinsekretion konnten wir nicht feststellen. Die Beziehungen der Östrogene zum Kohlenhydratstoffwechsel und zur Insulinsekretion werden in der Literatur sehr unterschiedlich beurteilt. BELLMANN et al. (9) führten bei 267 schwangeren Frauen im 3. Trimenon einen intravenösen Glucosetoleranztest durch und konnten keinen Einfluß des Östriols auf die Glucosetoleranz oder Insulinsekretion feststellen. Andere Ergebnisse wurden gefunden bei Frauen, die mit Ovulationshemmern behandelt wurden. ST'EPHAN et al. (112) stellen keinen Einfluß der Kontrazeptiva auf die Glucosetoleranz bei stoffwechselgesunden Frauen fest. Bei latenten Diabetikerinnen lehnen sie aber eine solche hormonelle Therapie ab, da sich ein manifester Diabetes entwickeln könnte. GOLDMANN et al. (39) finden bei Frauen kurz nach der Geburt und in der Postmenopause eine Verringerung der Glucosetoleranz durch Östrogene. COSTRINI et al. (16) zeigten im Tierversuch mit Ratten, daß Östriol in der Schwangerschaft zur vermehrten

Insulinsekretion auf Glucosereiz beiträgt und außerhalb der Schwangerschaft die Glucosetoleranz sogar verbessert, was die Untersucher auf die vermehrte Insulinsekretion zurückführen.

Es scheint aber gesichert zu sein, daß Progesteron, das in der Schwangerschaft vermehrt gebildet wird und von uns nicht gemessen wurde, eine Zunahme der Insulinsekretion bewirkt, ohne die Glucosetoleranz zu beeinflussen (5, 42, 57).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es ist eine schon lange beobachtete Tatsache, daß sich besonders im 3. Trimenon einer Gravidität entweder ein asymptomatischer Diabetes mellitus manifestieren oder aber ein manifester Diabetes mellitus verschlechtern kann. Da die Ursachen für diese Stoffwechselentgleisung weitgehend ungeklärt sind, wurden die Glucosetoleranz und das Hormonprofil während und nach der Schwangerschaft untersucht. Zu diesem Zwecke wurde bei 23 schwangeren und stoffwechselgesunden Frauen in der 28. bis 35. Schwangerschaftswoche ein oraler Glucosebelastungstest durchgeführt und folgende Parameter gemessen: Blutglucose und Seruminsulin bis 180 Minuten nach Glucosegabe, sowie basale Werte von Glukagon, hGH, hPRL, Östriol, hPL, TSH, T_3, T_4, TBG, Cortisol und CBG. Als Kontrollgruppe dienten 12 Frauen, bei denen 5 bis 28 Wochen postpartum die gleichen Parameter mit Ausnahme von Östriol und hPL gemessen wurden.

Der basale und der 30-Min.-Glucosewert waren praepartum niedriger, während der basale, der 30-Min.- und 180-Min.-Seruminsulinwert höher waren. Der insulinogene Index, hGH, hPRL, hPL, Östriol, T_3, T_4, Cortisol, CBG und TBG waren praepartum höher, der T_3/TBG-Quotient und der T_4/TBG-Quotient in der Gravidität niedriger als in der Kontrollgruppe. Der Cortisol/CBG-Quotient war nur bei Prüfung nach dem t-Test in der Schwangerschaft größer. Glukagon, der molare Insulin/

Glukagon-Quotient, hGH und TSH unterschieden sich prae- und postpartum nicht signifikant voneinander.

Bei der Berechnung der von SLUITER et al. (105, 106) angegebenen Parameter stellte sich heraus, daß die periphere Insulinaktivität (A) prae- und postpartum nicht verändert war, daß aber die Glucosetoleranz (GT) ($p < 0{,}025$) in der Gravidität größer war, wenn man nach dem t-Test prüfte. Bei Anwendung des Wilcoxon-Tests ergab sich keine veränderte Glucosetoleranz. Die Insulinempfindlichkeit (CIR) war in der Schwangerschaft deutlich erhöht.

Diese Ergebnisse sprechen gegen eine Verschlechterung der Glucosetoleranz und Verminderung der Insulinempfindlichkeit während der Gravidität bei stoffwechselgesunden Frauen. Es konnte aber ein ausgeprägter Hyperinsulinismus gefunden werden, den man zum Teil auf die erhöhten Hormone hPL und hPRL zurückführen kann. Die eigentliche Ursache dafür ist noch nicht geklärt. Glukagon, hGH, T_3, T_4 und Cortisol scheinen keinen Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel in der Schwangerschaft zu haben, während der Einfluß des Östriols letzlich unbeantwortet bleiben muß.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1 ASSEMANY,S.R., MUZZO,S., GARDNER,L.I.
Syndrome of phocomelic diabetic embryopathie (caudal dysplasia)
Amer.J.Dis.Child. 123 489 (1972)

2 BAIRD,J., FARQUHAR,J.W.
The insulin secreting capacity of the pancreas in the newborn infants of normal and diabetic women
Lancet 1 71 (1962)

3 BAKER,D.P., HUTCHISON,J.R., VAUGHN,D.L.
Comparison of standard oral and rapid intravenous glucose tolerance tests in pregnancy
Obstet. and Gynec. 31 475 (1968)

4 BECK,P., DAUGHADAY,W.H.
Human placental lactogen: Studies of its acute metabolic effects and disposition in normal man
J.Clin.Invest. 46 103 (1967)

5 BECK,P., DENVER,M.D.
Progestin enhancement of the plasma insulin response to glucose in rhesus monkeys
Diabetes 18 3 (1969)

6 BECK,P.
Progestin enhancement of the plasma insulin response to glucose in rhesus monkeys
Diabetes 18 146 (1969)

7 BELLEVILLE,F., LASBENNES,A., NABET,P., PAYSANT,P.
HCS-HCG regulation in cultured placenta
Acta Endocrinol. 88 169 (1978)

8 BELLMANN,O., HARTMANN,E.
Influence of pregnancy on the kinetics of insulin
Amer.J.Obstet.Gynecol. 122 829 (1975)

9 BELLMANN,O., LEYENDECKER,G., HINCKERS,H., LANG,N.
Beziehungen zwischen den endokrinen Faktoren hPL, Progesteron, Östradiol, Östriol und der Glucoseassimilation in der Spätschwangerschaft
Arch.Gynäkol. 219 281 (1975)

10 BENNEWITZ,H.G.
De diabete mellito, graviditatis, symptomate
Berolini (1824)

11 BERLE,P., FINSTERWALDER,E., APOSTOLAKIS,M.
Comparative studies on the effect of human growth hormone, human prolactin and human placental lactogen on lipid metabolism
Horm.Metab.Res. 6 347 (1974)

12 BERNUTZ,C., HÄNSLE,W.O., HORN,K., PICKARDT,C.R., SCRIBA,P.D., FINK,E., KOLB,H., TSCHESCHE,H.
Isolation, characterisation and radioimmunoassay of corticosteroid-binding globulin (CBG) in human serum. Clinical significance and comparison to thyroxine-binding globulin (TBG)
Acta Endocrinol. 92 370 (1979)

13 BLEICHER,S.J., O'SULLIVAN,J.B., FREINKEL,N.
Carbohydrate metabolism in pregnancy
V. The interrelations of glucose, insulin and free fatty acids in late pregnancy and postpartum
New.Engl.J.Med. 271 866 (1964)

14 BOTTERMANN,P., ERMLER,R., HENNER,J.
A semiautomatic method for immunoassays of insulin and human growth hormone
Horm.Metab.Res.Comun. 45 1033 (1972)

15 BURT,R.L.
Glucose tolerance in pregnancy
Diabetes 11 227 (1962)

16 COSTRINI,N.V., KALKHOFF,R.K.
Relative effects of pregnancy, estradiol and progesterone on plasma insulin and pancreatic islet insulin secretion
J.Clin.Invest. 50 992 (1971)

17 D'AGOSTINO,A.N., BABU,R.C.
A histopathologic study of the pancreas of infants of diabetic mothers
Diabetes 12 327 (1963)

18 DANIEL,R.R., METZGER,B.E., FREINKEL,N., FALOONA,G.R., UNGER,R.H., NITZAN,M.
Carbohydrate metabolism in pregnancy
XI: Response of plasma glucagon to overnight fast and oral glucose during normal pregnancy and in gestational diabetes
Diabetes 23 771 (1974)

19 DAWEKE,H., HÜTER,K.A., SACHSSE,B., GOISS,J., JAHNKE,K., GRIES,F.A., WERNERS,P.H., v.BRENNDORF,A.J., ICHL,H., BECKER,K.
Diabetes und Schwangerschaft, Ursachen und therapeutische Beeinflußbarkeit der kindlichen Sterblichkeit
Dtsch.med.Wschr. 95 1747 (1970)

20 DITTMAR,F.W., PENNING,W.
Der Einfluß des Diabetes mellitus auf die Fertilität der Frau
Z.Geburtsh.Gynäk.Beilageheft 162 157 (1964)

21 DITTMAR,F.W., MEHNERT,H.
Geburtshilfliche Probleme bei Diabetes mellitus
Med.Clin. 66 1230 (1971)

22 DOE,R.P., DICKINSON,P., ZINNEMAN,H.H., SEAL,U.S.
Elevated nonprotein bound-cortisol (NPC) in pregnancy, during estrogen administration and in carcinoma of the prostate
J.Clin.Endocrinol. 29 757 (1969)

23 DRISCOLL,S.G., BENISCHKE,K., CURTIS,G.W.
Neonatal deaths among infants of diabetic mothers
Amer.J.Dis.Child. 98 818 (1961)

24 ERHARDT,F., MARSCHNER,J., PICKARDT,R.C., SCRIBA,P.C.
Verbesserung und Qualitätskontrolle der radioimmunologischen Thyreotropin-Bestimmung
Z.Klin.Chem.Klin.Biochem. 11 381 (1973)

25 FARQUHAR,J.W.
Islets, insulin and hypoglycaemia of infants of diabetic mothers
Postgrad.Med.J. 46 593 (1970)

26 FEIGE,A., MITZKAT,H.J.
Untersuchungen zum Einfluß des human Placental Lactogen (hPL) auf Parameter des Glucosestoffwechsels und auf Seruminsulinspiegel bei Schwangeren und Nichtschwangeren
Z.Geburtshilfe Perinatal 181 413 (1977)

27 FÖRSTER,H., HALSBECK,M., GESER,C.A., MEHNERT,H.
Seruminsulin nach oraler Applikation von Glucose und Stärkesirup in unterschiedlichen Konzentrationen
Diabetologica 6 482 (1970)

28/29 FÖRSTER,H.
Laboratoriumsuntersuchungen bei Diabetes mellitus
H.Mehnert und K.Schöffling Diabetologie in Klinik und Praxis Thieme Verlag 77 (1974)
Seite 93 und Seite 120

30 FOX,H.
Pathology of the placenta in maternal diabetes mellitus
Obstet. and Gynec. 34 792 (1969)

31 GÄRTNER,R., KEWENING,M., HORN,K., SCRIBA,P.C.
A new principle of thyroxine (T_4) and trijodthyronine (T_3) radioimmunoassay in unextracted serum using antiseral with binding optima at extreme pH rangers
in Vorbereitung

32 GASPARD,U., SANDRONT,H., LUYCKX,A.
Glucose-Insulin interaction and the modulation of human placental lactogen (hPL) secretion during pregnancy
J.Obstet.Gynaecol.Br.Common. 81 201 (1974)

33 GASPARD,U.J., SANDRONT,H.M., LUYCKX,A.S., LEFEBVRE,P.J.
Hormonal and metabolic changes induced by elevated plasma free fatty acids in term pregnancy. Effect on maternal blood glucose, insulin and human placental lactogen circulating levels.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 40 1066 (1975)

34 GASPARD,U.J., LUYCKX,A.S., GEORGE,A.N., LEFEBVRE,P.J.
Relationship between plasma free fatty acid levels and human placental lactogen secretion in late pregnancy
J.Clin.Endocrinol.Metab. 45 246 (1977)

35 GEIGER,W.
Methodik und Ergebnisse radioimmunologischer Bestimmungen von HCG, HCS, STH, und TSH aus mütterlichen und kindlichen Körperflüssigkeiten während der Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett
Fortschr.Geburtsh.Gynäk. 52 1 (1974)

36 GEISS,J.
Zur perinatalen Belastung Neugeborener diabetischer Mütter unter besonderer Berücksichtigung der postnatalen Hyperbilirubinämie
Mschr.Kinderheilk. 4 208 (1967)

37 GILLMER,M.D.G., BAARD,R.W., BROOKE,F.M., DAKLEY,N.W.
Carbohydrate metabolism in pregnancy
I: Diurnal plasma glucose profil in normal and diabetic women
Br.Med.J. II 399 (1975)

38 GÖDEL,E., GLÖCKNER,E., WULFERT,P., JUTZI,E., FESTGE,B., HILDEMANN,W.
Höhe und Tagesrhythmik der Cortisolsekretion und -ausscheidung im Verlauf der diabetischen Schwangerschaft
Dtsch.Z.Verdau.-u.Stoffwechselkr. 29 141 (1969)

39 GOLDMAN,J.A., OVADIA,J.L.
The effect of estrogen on intravenous glucose tolerance in women
Amer.J.Obstet.Gynec. 103 172 (1969)

40 GRASSO,S., PARUMBO,G., MESSINA,A., MAZZARINO,C., REITANO,G.
Human maternal and fetal serum insulin and growth hormone (hGH) response to glucose and leucine
Diabetes 25 545 (1976)

41 GRAVES,W.K., NEFF,R., MARK,P.
Altered glucose metabolism in pregnancy
Amer.J.Obstet.Gynec. 98 602 (1967)

42 HAGER,D., GEORG,R.H., LEITNER,J.W., BECK,P.
Insulin secretion and content in isolated rat pancreatic islets following treatment with gestional hormones
Endocrinology 91 977 (1972)

43 HALES,C.N., RANDLE,P.J.
Immunoassays of insulin with insulin antibody precipitate
Biochem.J. 84 137 (1963)

44 HERRE,H.D., KUNKEL,S., ADOMSSENT,S., KYANK,H., HAACK,D.
Veränderungen der Bindungskapazität des Thyroxin-bindenden Globulins, des Gesamt-Thyroxin, des freien Thyroxin-Index und des Thyreotropin in der normalen Gravidität und bei Blasenmole
Zentralbl. Gynäkol. 97 1527 (1975)

45 HERSHMAN,J.M., KOJIMA,A., FRIESEN,H.G.
Effect of thyrotropin-releasing hormone on human pituitary thyrotropin, prolactin, placental lactogen, and chorionic thyrotropin
J.Clin.Endocrinol.Metab. 36 497 (1973)

46 HORKY,Z., JUTZI,E.
Das Plazentagewicht bei Diabetes mellitus
Zentralbl. Gynäkol. 86 769 (1964)

47 HORKY,Z.
Die Reifestörungen der Plazenta bei Diabetes mellitus
Zbl.Gynäk. 87 1555 (1965)

48 HORKY,Z., FISCHER,U., WAPPLER,E.
Schwangerschaft bei Diabetes mellitus
Fischer Verlag Stuttgart 1969

49 HORN,K., HENNER,J., MÜLLER,O.A., SCRIBA,P.C.
Mechanisierte Hormon-Analytik mittels simultaner Säulenchromatographie
Z.Klin.Chem.Klin.Biochem. 13 173 (1975)

50 HORN,K., KUBICZEK,Th., PICKARDT,C.R., SCRIBA,P.C.
Thyroxin-bindendes Globulin (TBG): Präparation, radioimmunologische Bestimmung und klinisch-diagnostische Bedeutung
Klin.Wschr. 55 881 (1977)

51 HÜTER,K.A.
Latenter und manifester Diabetes mellitus
Gynäkologe 1 60 (1968)

52 HUNTER,W.M., GREENWOOD,F.C.
Preparation of iodine-131 labelled human growth hormone of high specific activity
Nature (London) 194 495 (1962)

53 ISLES,T.E., DICKSON,M., FARQUHAR,J.W.
Glucose tolerance and plasma insulin in newborn infants of normal and diabetic mothers
Pediat.Res. 2 198 (1968)

54 JACKSON,W.P.U.
Is pregnancy diabetogenic?
Lancet II 1369 (1961)

55 JACOBY,H.E., CHARLES,D.
Clinical conditions associated with hydramnions
Amer.J.Obstet.Gynec. 94 910 (1966)

56 KALKOFF,R.K., RICHARDSON,B.L., BECK,P.
Relative effects of pregnancy, human plazental lactogen and prednisolone on carbohydrate tolerance in normal and subclinical diabetic subjects
Diabetes 18 153 (1969)

57 KALKOFF,R.K., JACOBSON,M., LENGER,D.
Progesterone, pregnancy and the augmented plasma insulin response
J.Endocr.Metab. 31 24 (1970)

58 KATZ,H.P., GRUMBACH,M.M., KAPLAN,S.L.
Diminished growth hormone response to arginine in the puerperium
J.Clin.Endocrinol. 29 1414 (1969)

59 KOUTRAS,P.A., PHARMAKIOTIS,A.D., KOLIOPOULOS,N., TSOUKALOS,J., SOUVATZOGLOU,A., STONTOURIS,J.
The plasma inorganic iodine and the pituitary-thyroid axis in pregnancy
J.Endocrinol.Invest. 1 227 (1978)

60 KÜHL,C.
Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic women. I. Influence of normal pregnancy on serum glucose and insulin concentration during basal fasting conditions and after a challage with glucose
Teta.Endocrinol. 79 709 (1975)

61 KÜHL,C., HOLST,M.D., HOLST,J.J.
Plasma glucagon and the insulin: glucagon ratio in gestational diabetes
Diabetes 25 16 (1976)

62 LANDGRAF,R., LANDGRAF-LEURS,M.M.C., WEISSMANN,A., HÖRL,R., v.WERDER,K., SCRIBA,P.C.
Prolactin: a diabetogenic hormone
Diabetologica 13 99 (1977)

63 LARRALDE,J.
Increased active transport of glucose through the intestine during pregnancy
Nature 209 1366 (1966)

64 LAUBE,H., FUSSGÄNGER,R.D., SCHRÖDER,K.E., PFEIFFER,E.F.
Acute effects of human chorionic somatomammotropin on insulin and glucagon release in the isolated perfused pancreas
Diabetes 21 1072 (1972)

65 LETCHWORTH,A.T.
A rabbit radioimmunoassay for human chorionic somatomammotropin
J.Obstet.Gynaecol.Br.Commonw. 78 535 (1971)

66 LIGHT,I.J., KAENAN,W.J., SUTHERLAND,J.M.
Maternal intravenous glucose administration as a cause of hypoglycaemia in the infant of the diabetic mother
Amer.J.Obstet.Gynec. 113 345 (1972)

67 LIND,T., BILLEWICZ,W.Z., BROWN,G.
A serial study of changes occurring in the oral glucose tolerance test during pregnancy
J.Obstet.Gynaecol.Br.Commonw. 80 1033 (1973)

68 LINKE,A.
Über die Glukagonprobe bei Leberkranken und bei Diabetes mellitus
Klin.Wschr. 37 876 (1959)

69 LUFT,R., CERASI,E.
Human growth hormone as a regulator of blood glucose concentration and as a diabetogenic substance
Diabetologia 4 1 (1968)

70 MALAISSE,W.J., MALAISSE-LAGAE,F., PICARD,C., FLAMENT-DURAND,J.
Effects of pregnancy and chorionic growth hormone upon insulin secretion
Endocr. 84 41 (1969)

71 MANNS,J.D., BODA,J.M.
Effects of ovine growth hormone and prolactin on blood glucose, serum insulin, plasma non-esterified fatty acids and amino nitrogen in sheep
Endocr. 76 1109 (1965)

72 MARSCHNER,I., ERHARDT,F., SCRIBA,P.C.
Calculations of the radioimmunoassay standard curve by "spline function"
Radioimmunoassay and related procedures in medicine
Vol. 1 Eds. Garcia,E.J., Belcher,E.H. IAEA Wien (1974)

73 MEHNERT,H., HASLBECK,M., FÖRSTER,H.
Zur Prüfung der oralen Glucosetoleranz
Dtsch.Med.Wschr. 97 1763 (1972)

74 METZGER,B., PEK,S., HARE,J., FREINKEL,N.
Relationships between glucose, insulin and glucagon to overnight fast and oral glucose during normal pregnancy and gestational diabetes
Diabetes 23 771 (1974)

75 MOORE,D.E., KAWAGOE,S., DAVAJAN,V., MISHELL,D.R., NAKAMURA,R.M.
An in vivo system in man for quantitation of estrogenicity. I. Physiologic changes in binding capacity of serum corticosteroid-binding Globulin
Amer.J.Obstet.Gynaecol. 130 475 (1978)

76 MOORE,D.E., KAWAGOE,S., DAVAJAN,V., NAKAMURA,R.M., MISHELL,D.R.
An in vivo system in man for quantitation of estrogenicity. II. Pharmacologic changes in binding capacity of serum corticosteroid-binding globulin induced by conjugated estrogens, mestranol and ethinyl estradiol
Amer.J.Obstet.Gynaecol. 130 482 (1978)

77 MULAISHO,C., UTIGER,R.D.
Serum thyroxine-binding globulin: determination by competitive ligand-binding assay in thyroid disease and pregnancy
Acta Endocrinol. 85 314 (1977)

78 MURRAY,S.R.

Hydramnions

Amer.J.Obstet.Gynec. 88 65 (1964)

79 NAUNYN,B.

Der Diabetes mellitus

Holder Wien 2 234 (1906)

80 NITZAN,M., FREINKEL,N., METZGER,B.E., UNGER,R.H., FALOONA,G.R., DANIEL,R.R.

Interrelations of glucose, insulin and glucagon after overnight fast and in response to oral glucose during late pregnancy

New York Academic Press (1975)

81 O'CONNEL,M., WELSCH,G.W.

Unbound plasma cortisol in pregnant and enovid - E treated women as determinded by ultrafiltration

J.Clin.Endocrinol. 29 563 (1969)

82 O'SULLIVAN,J.B.

Intravenous glucose tolerance test and its modification by pregnancy

J.Clin.Endocrinol. 31 33 (1970)

83 PEDERSEN,C.M., PEDERSEN,J.
Congenital malformations in newborn infants of diabetic women
Lancet 1 1124 (1964)

84 PEDERSEN,J.
Foetal mortality in pregnancy of diabetics
Acta endocr. 50 95 (1965)

85 PFEIFFER,R.A., LENZ,W.
Skelettmißbildungen der unteren Körperhälfte bei Kindern diabetischer Mütter
Moder.Kinderheilk. 116 221 (1968)

86 PICKARDT,C.R., BAUER,M., HORN,K., KUBICZEK,T., SCRIBA,P.C.
Vorteile der direkten Bestimmung des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG) in der Schilddrüsen-funktionsdiagnostik
Internist 18 538 (1978)

87 PILDS,R.S.
Infants of diabetic mothers
N.Engl.J.Med. 289 902 (1973)

88 PREMACHANDRA,B.N., GOSSAIN,V.V., PERLSTEIN,I.B.
Effect of pregnancy on thyroxine-binding globulin (TBG) in partial TBG deficiency
Amer.J.Med.Sci. 274 189 (1978)

89 PRIETO,J.C., SERRANO-RIOS,M.
HCS regulation during pregnancy
Obstet.Gynaecol. 48 297 (1976)

90 RATHGEB,J.B., WINKLER,B., STEELE,R., ALTSZULER,N.
Effect of ovine prolactin administration on glucose metabolism and plasma insulin levels in dog
Endocrinology 88 718 (1971)

91 RIEGEL,K.
Das Kind der diabetischen Mutter
Med.Klinik 65 483 (1970)

92 ROSENTHAL,H.E., SLAUNWITHE,W.R., SANDBERG,A.A.
Transcortin: a corticosteroid-binding protein of plasma X. Cortisol and progesterone interplay and unbound levels of these steroids in pregnancy
J.Clin.Endocrinol. 29 352 (1969)

93 ROTH,J., GLICK,S.M., YALOW,R.S., BERSON,S.A.
Hypoglycemia. A potent stimulus to secretion of growth hormone
Science 140 987 (1963)

94 ROTH,J., GLICK,S.M., YALOW,R.S., BERSON,S.A.
The influence of blood glucose on the plasma concentration of growth hormone
Diabetes 13 355 (1964)

95 ROWLAND,T.W., NADAS,A.S.
Congenital heart disease in infants of diabetic mothers
J.Pediat. 83 815 (1973)

96 SAMAAN,N.A., GOPLERUD,C.J., BRADBURG,J.T.
Effect of arginine infusion on plasma levels of growth hormone, insulin and glucose during pregnancy and the puerperium
Amer.J.Obstet.Gynecol. 107 1002 (1970)

97 SCHMIDT,F.H.
Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander
Klin. Wschr. 39 1244 (1961)

98 SCHOLZ,H.R., HÜTHER,K.J.
Plasma cortisol and corticosterone in normal and diabetic women during pregnancy and labor and after delivery
Horm.Metab.Res. 3 215 (1971)

99 SELBMANN,H.K., BRACK,M., HÖFLING,H.J., JONAS,R., SCHREIBER,M.A., ÜBERLA,K.
Münchener Perinatal-Studie 1975
Deutscher Ärzte-Verlag GmbH Köln-Lövenich (1977)
Seite 67 und Seite 74

100 SELENKOW,H.A., BIRNBAUM,M.D., HOLLANDER,C.S.
Thyroid function and dysfunction during pregnancy
Clin.Obstet.Gynecol. 16 66 (1973)

101 SELTZER,H.S., ALLAN,E.W., HEBRON jr.,A.C., BRENNAN,M.T.
Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus
J.Clin.Invest. 46 I 323 (1967)

102 SINGER,W., DESJARDUIS,P., FRIESEN,H.G.
Human placental lactogen
Obstet. and Gynec. 36 222 (1970)

103 SINHA,Y.N., SELIBY,F.W., LEWIS,V.J., VANDERLAAN,W.P.
A homologous radioimmunoassay for human prolactin
J.Clin.Endocrinol. 36 509 (1973)

104 SLAUNWHITE jr.,W.R., LOCKIE,G.N., BACK,W., SANDBERG,A.A.
Inactivity in vivo of transcortin-bound cortisol
Science 135 1062 (1962)

105 SLUITER,W.J., ERKALENS,D.W., REITSMA,W.D., DOORENLOS,H.
Glucose tolerance and insulin release, a mathematical approach
I. Assay of the beta-cell response after oral glucose loading
Diabetes 25 241 (1976)

106 SLUITER,W.J., ERKALENS,D.W., TERPSTRA,P., REITSMA,W.D., DOORENLOS,H.
II. Approximation of the peripheral insulin resistance after oral glucose loading
Diabetes 25 245 (1976)

107 SPELLACY,W.N., GRETZ,F.C., GREENBERG,B.Z., ELLS,J.
Plasma insulin in normal "mid" pregnancy
Amer.J.Obstet.Gynecol. 92 11 (1965)

108 SPELLACY,W.N., BUKI,W.C.
Pituitary growth hormone and placental lactogen levels measured in normal term pregnancy and at the early and late postpartum periods
Amer.J.Obstet.Gynecol. 115 888 (1968)

109 SPELLACY,W.N., COHN,J.E.
Human placental lactogen levels and daily insulin requirements in patients with diabetes mellitus complicating pregnancy
Amer.J.Obstet.Gynecol. 42 330 (1973)

110 STAFFELDT,K., BUSCH,W., BEYER,J., SCHÖFFLING,K.
Glucosetoleranz und Insulinsekretion während und nach der Schwangerschaft
Arch.Gynecol. 219 464 (1976)

111 STALLA,G., MÜLLER,O.A., WOOD,W.G., SCRIBA,P.C.
Probleme bei der Automatisierung der radioimmunologischen Serum-Cortisolbestimmung
Fresenius Z.Anal.Chem. 290 168 (1978)

112 ST`EPHAN,F., R`EVILLE,P.
Diabetes und Östrogene-Gestagene
Münch.Med.Wschr. 66 663 (1977)

113 STOLTE,L.A., von KESSEL,H.J., ZONDERLAND,J.B.
Kohlenhydrattoleranz in Schwangerschaft und Wochenbett
Geburtsh. und Frauenheilk. 20 520 (1960)

114 THOENESS,F., LENZ,C.
Diabetes mellitus und Nachkommenschaft
Amer.Paediat. 192 65 (1959)

115 TSANG,R.C., KLEINMANN,L.J., SUTHERLAND,J.M.
Hypocaloemia in infants of diabetic mothers: studies in calcium, phosphorus and magnesium metabolism and parathormone responsiveness
J.Pediatr. 80 384 (1972)

116 TUCHOLSKY,D., ABRAHAM,G.E.
Radioimmunoassay of plasma estriol
J.Clin.Endocrinol. 33 775 (1971)

117 TYSON,J.E., RABINOWITZ,D., MERIMEE,T.J., FRIESEN,H.
Response of plasma insulin and human growth hormone to arginine in pregnant and postpartum females
Amer.J.Obstet.Gynecol. 103 313 (1969)

118 UNGER,R.H., EISENTRAUT,A.M., McCALL,M.S., KELLER,S., LANZ,H.C., MADISON,L.L.
Glucagon antibodies and their use for immunoassay for glucagon
Proc.Soc.Exp.Biol. and Med. 102 621 (1959)

119 WELSH,G.W., BURLINGTON,M.D., VERMONT
Studies of abnormal glucose metabolism in pregnancy
Diabetes 9 466 (1960)

120 von WERDER,K.
Wachstumshormone und Prolactinsekretion des Menschen
Urban und Schwarzenberg Manuskript, München, Berlin, Heidelberg (1975)

121 von WERDER,K., RJOSK,H.K.
Menschliches Prolactin
Klin.Wschr. 57 1 (1979)

122 YEN,S.S.C., VELA,P., TSAI,C.C.
Impairment of growth hormone secretion in response to hypoglycemia during early and late pregnancy
J.Clin.Endocrinol. 31 29 (1970)

123 YEN,S.S.C., TSAI,C.C., VELA,P.
Gestional diabetogenesis: Quantitative analyses of glucose-insulin interrelationship between normal pregnancy and pregnancy with gestational diabetes
Amer.J.Obstet.Gynecol. 111 792 (1971)

MEIN BESONDERER DANK GILT:

Herrn Priv.Doz.Dr. R.Landgraf für die Überlassung des Themas, die wertvollen Anregungen und die Korrektur der Arbeit,

Herrn Prof.Dr. E.Buchborn für die Übernahme des Koreferates,

Frau Dr. M.Landgraf-Leurs für die freundliche Unterstützung und für die nützlichen Hinweise,

Herrn Dr. D.Leis von der II. Universitäts-Frauenklinik und Herrn Dr. H.Rjosk von der I. Universitäts-Frauenklinik für die gute Zusammenarbeit bei der Auswahl der Patientinnen,

den Laborleitern Herrn Priv.Doz.Dr. K.von Werder, Herrn Priv. Doz.Dr. K.Horn, Herrn Dr. O.A.Müller und ihren Mitarbeiterinnen sowie Frau Ch.Kleiner für die Hormonbestimmungen,

Herrn Dipl.Math. Bauer für die Hilfe bei den statistischen Berechnungen,

Frau J.Wiktorin und Fräulein F.Haag für die Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

LEBENSLAUF

Am 1. April 1954 wurde ich als erster Sohn des Kaufmanns Günter W.M. Lange und seiner Ehefrau Inge, geb. Kraus, in München geboren.
Von 1960 bis 1965 besuchte ich die Volksschule in München, zuerst die Volksschule am Gotzinger Platz bis zum Februar 1963 und dann die Volksschule an der Feldbergstraße. Im September 1965 trat ich in das Asam-Gymnasium in München ein, wo ich am 22. Juni 1974 die Reifeprüfung bestand.
Vom 1. Juli 1974 bis zum 30. April 1975 leistete ich einen Teil meines Grundwehrdienstes in der Bundeswehr.
Mit dem Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1975 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Hier bestand ich im März 1977 die Ärztliche Vorprüfung und im März 1978 den ersten Teil der Ärztlichen Prüfung. Jetzt nehme ich am zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung teil, der im März 1980 stattfindet.
Ich war jeweils für einen Monat als Famulus in einer Praxis für Innere Medizin und in einer für Allgemeinmedizin tätig. Darüberhinaus famulierte ich insgesamt vier Monate lang auf gastroenterologischen, endokrinologischen und hämatologischen Abteilungen in Städtischen Krankenhäusern in München.

Im Februar 1978 begann ich die Arbeit an der vorliegenden Dissertation.